

Bevacizumab plus interféron : une option en première ligne pour le cancer du rein

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif

<malka@igr.fr>

Le cancer du rein est particulièrement VEGF-dépendant. Les mutations du gène von Hippel-Lindau (VHL), fréquentes dans le cancer du rein métastatique (mRCC), empêchent en effet l'interaction de la protéine VHL avec l'*Hypoxia Inducible Factor-1 α* (HIF α), et en conséquence sa dégradation. Il en résulte une accumulation de HIF α (observée normalement en cas d'hypoxie), qui entraîne la production de facteurs mitogènes (TGF α ...) et pro-angiogéniques (VEGF, PDGF...). Le bevacizumab est actif en monothérapie dans le mRCC, tant en deuxième ligne (essai AVF0890g [1]) qu'en première ligne (essai RACE, en association à l'erlotinib ou à un placebo [2]), et bien toléré. L'analyse intermédiaire de l'essai randomisé ouvert de phase III américain CALGB 90206, comparant chez 732 patients l'interféron- α 2a (IFN) seul ou associé au bevacizumab, a d'ores et déjà montré une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) avec l'ajout du bevacizumab (*hazard ratio* [HR] : 0,71, $p < 0,0001$) [3].

Bernard Escudier a présenté en communication orale au dernier congrès de l'ASCO les résultats de l'essai de phase III AVOREN, qui a randomisé en double aveugle 649 patients avec mRCC à recevoir jusqu'à progression tumorale de l'IFN (9 MUI SC 3 fois/semaine, maximum 1 an), soit associé à un placebo, soit au bevacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines) [4]. La randomisation était stratifiée sur le pays et le groupe de risque MSKCC. Le critère de jugement principal était la survie globale (OS), et les critères secondaires la PFS, le temps jusqu'à progression (TTP), le temps jusqu'à échec du traitement (TTF), le taux de réponse (RO) et la tolérance. Une amélioration significative de la PFS,

Tableau 1. IFN-bevacizumab ou sunitinib : efficacité.

	Sunitinib [7, 8]	Bevacizumab + IFN [4, 5]
OS (mois)	26,4 $p = 0,051$	23,3 $p = 0,129$
PFS (mois)	11 $p < 0,001$	10,2 $p = 0,0001$
RO (%)	37 $p < 0,001$	31 $p = 0,0001$

OS : survie globale ; PFS : survie sans progression ; RO : taux de réponse objective.

Tableau 2. IFN-bevacizumab ou sunitinib : tolérance.

	Sunitinib [7, 8]	Bevacizumab + IFN [4, 5]
Tous grades (%)	Sunitinib [8]	Avastin + IFN [5]
Fatigue	51	33
Diarrhée	53	20
Nausées	44	ND
Stomatite	25	–
Syndrome main-pied	20	–
Thrombopénie	65	6
Anémie	71	10
Hémorragies	12	33
Protéinurie	–	18
Hypertension	24	26

ND : non disponible.

critère principal d'approbation par la FDA (10,2 *versus* 5,4 mois, HR : 0,63, $p = 0,0001$) dans tous les sous-groupes de patients (score MSKCC favorable, intermédiaire ou défavorable ; âge < ou > 65 ans ; histologie à cellules claires ou mixtes ; taux de VEGF bas ou élevés) et du taux de RO (31 % *versus* 13 %, $p = 0,0001$) avait été déjà rapportée, de même que la bonne tolérance, sans effet indésirable inattendu [5]. À noter qu'une attention particulière était demandée aux investigateurs concernant la tolérance de

l'IFN, dont la posologie devait être réduite en cas d'effet indésirable $\geq$ grade 3. Avec ces recommandations, non seulement la tolérance de l'IFN était significativement améliorée, mais en outre la PFS maintenue, et même supérieure chez les patients avec doses réduites comparés à la population globale (12,4 *versus* 10,2 mois) [6]. Lors de cette présentation, a été rapportée l'analyse finale de l'OS, après un suivi médian de 22 mois. Bien qu'une tendance positive ait été observée, l'objectif de l'essai (amélioration de l'OS de 24 %) n'a pas

été atteint : 23,3 mois dans le bras combiné contre 21,3 mois dans le bras témoin (HR : 0,86, IC₉₅ : 0,72-1,04, p = 0,13). Ce résultat peut être expliqué en partie par des facteurs confondants. En premier lieu, une analyse exploratoire excluant les patients témoins ayant reçu du bevacizumab (n = 30) (erreur de traitement, *cross over* à l'analyse intermédiaire, traitement ultérieur) montrait un allongement significatif de l'OS dans le bras avec bevacizumab (23,3 *versus* 19,9 mois, HR : 0,79, IC₉₅ : 0,65-0,85, p = 0,01). En deuxième lieu, l'OS chez les patients ayant reçu un traitement ultérieur par sunitinib, sorafenib ou autre inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) variait entre 30,7 et 39,7 mois dans le bras témoin, et entre 38,6 et 43,6 mois dans le bras combiné. Par ailleurs, en analyse multivariée (modèle de Cox) tenant compte de multiples facteurs pronostiques

(sexe, âge, siège et nombre de sites métastatiques, taux de VEGF sérique, score de Motzer, pays...), l'ajout du bevacizumab avait un impact positif significatif sur l'OS (HR : 0,78, IC₉₅ : 0,63-0,96, p = 0,02). Le bénéfice était particulièrement notable en cas de doses réduites d'IFN (26,0 *versus* 23,3 mois pour l'ensemble des patients du bras combiné), d'âge < 65 ans ou de métastases pulmonaires, et en l'absence de métastases hépatiques (27,5 *versus* 21,4 mois, HR : 0,76, IC₉₅ : 0,62-0,95, p < 0,02). Un bénéfice analogue a également été observé dans l'essai CALGB 90206, avec une OS de 18,3 mois dans le bras IFN-bevacizumab, contre 17,4 mois dans le bras IFN seul (p = 0,069).

En conclusion, l'essai AVOREN, ainsi que l'essai CALGB 90206, montrent un taux de RO et une PFS significativement améliorés et une OS en faveur du bras

avec bevacizumab, avec une bonne tolérance. La combinaison IFN-bevacizumab constitue donc une option raisonnable en première ligne, même si l'OS obtenue avec le sunitinib (26,4 mois [7]) n'est pas atteinte, et qu'il n'existe aucun argument spécifique pour préférer le premier traitement au deuxième. Les traitements reçus ultérieurement influent sur l'OS, et rendent difficile la comparaison entre études (*tableau 1*). En outre, les profils de tolérance sont différents (*tableau 2*). Finalement, la combinaison IFN-bevacizumab pourrait être un choix pertinent en première ligne d'un point de vue stratégique car, d'une part, le bénéfice en PFS (critère sans doute plus « robuste » que l'OS) est le plus important obtenu à ce jour (avec le sunitinib) et, d'autre part, le sunitinib paraît conserver une activité notable en deuxième ou troisième ligne après échec d'un traitement antérieur par bevacizumab, comme l'ont montré récemment George *et al.* chez 61 patients (taux de RO : 23 % ; taux de stabilité tumorale : 59 %, dont 52 % avec réduction tumorale ; PFS : environ 7 mois [9]). L'algorithme thérapeutique du mRCC (*tableau 3*) pourrait ainsi être infléchi vers une vision plus « multi-lignes » (*figure 1*). On attend avec impatience un essai stratégique comparant la séquence IFN-bevacizumab puis sunitinib à la séquence inverse, avec étude de la qualité de vie et des mécanismes de résistance...

Tableau 3. mRCC : algorithme thérapeutique (d'après [10]).

Type tumoral et ligne de traitement	Contexte	Traitement
Cellules claires 1 ^{re} ligne	Pronostic bon ou intermédiaire	Bevacizumab + IFN
	Pronostic défavorable	Sunitinib ou IL-2 HD Temsirrolimus
Cellules claires 2 ^e ligne	Après cytokines	Sorafenib ou sunitinib
	Après TKI anti-VEGF-R	TKI différent ou everolimus
	Après bevacizumab	Sunitinib
	Après temsirolimus	?
Autre type tumoral	-	Temsirrolimus Sunitinib ou sorafenib

HD : haute dose ; IL-2 : interleukine-2 ; IFN : interféron α ; TKI : inhibiteurs oraux de tyrosine kinases ; VEGF-R : récepteur du VEGF.

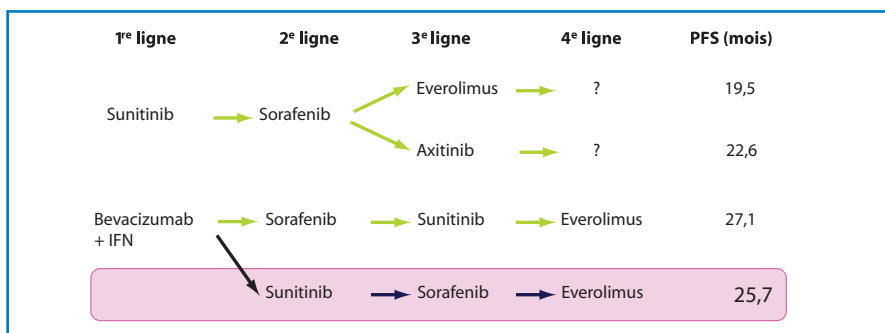


Figure 1. mRCC : stratégie « multi-lignes » (d'après [11]).

Références

1. Yang JC, *et al.* *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-34.
2. Bukowski RM, *et al.* *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4536-41.
3. Rini BI, *et al.* ASCO GU 2008 : abst 350.
4. Escudier B, *et al.* ASCO 2009 : abst 5020.
5. Escudier B, *et al.* *Lancet* 2007 ; 370 : 2103-11.
6. Melichar B, *et al.* *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 1470-6.
7. Figlin RA, *et al.* ASCO 2008 : abst 5024.
8. Motzer RJ, *et al.* *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 115-24.
9. Rini BI, *et al.* *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3743-8.
10. Hutson TE. ASCO GU 2008.
11. Escudier B, *et al.* *Cancer* 2009 ; 115 : 2321-6.